

Aus der Universitäts-Frauenklinik Basel  
Direktor Prof. Dr. Th. Koller  
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. W. Merz

---

**Die hämato-serologische Erfassung  
der Thrombosegefährdung mit spezieller  
Bewertung des  $\beta$ -Naphtholtestes**

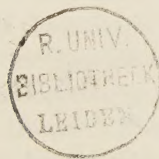
**Inaugural-Dissertation**

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät  
der Universität Basel

vorgelegt von

**Franz OBRIST**

von Sulz (Kt. Aargau)



19

57

---

Verlag von S. Karger in Basel

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von  
Prof. Dr. Th. Koller.

Tag der Promotion: 29. Mai 1956.

### *Einleitung*

Die thromboembolische Erkrankung und Mortalität nimmt immer noch bei operativen und geburtshilflichen Fällen einen beachtlichen Prozentsatz ein. Ihr tödlicher Ausgang darf heute nicht mehr als unabwendbarer Schicksalsschlag angesehen werden. Es ist zur Vermeidung von Todesfällen wichtig, daß eine Thrombose bzw. Thromboseeigung früh erfaßt wird.

Als wichtigstes Moment in der Früherfassung ist die sorgfältige Beobachtung der Patienten auf thrombotische bzw. embolische Symptome am Krankenbett, nach der Operation und im Wochenbett, hervorzuheben. Über die klinische Erfassung der Thrombosegefährdung äußern sich *R. Tröster* und *A. Hauser*<sup>1</sup>. Physiko-chemische Methoden ergänzen diese Früherfassung, lassen sich aber nach Angaben von Autoren besonders zur Feststellung der Thrombosegefährdung verwerten.

Auf Grund einer solchen Früherfassung der Thrombose und einer Feststellung der Thrombosegefährdung würde es auch möglich, mit einer entsprechenden, zeitrichtigen Behandlung und Prophylaxe einzusetzen.

In dieser Arbeit sollen alle bekannten hämato-serologischen Tests, die der Erkennung der postoperativen und postpartalen Thrombosegefährdung dienen und über welche bereits klinische Auswertungen

vorliegen, ferner eigene Versuche verglichen und besprochen werden (siehe auch Marx und Bayerle<sup>2)</sup>).

Sehr wichtig bei der ganzen Frage der Erfassung der Thrombosegefährdung ist das tägliche Ansetzen der Untersuchungen im postoperativen bzw. postpartalen Verlauf, um Abweichungen vom Normalwert zu erkennen. Dies trägt auch dem Umstand Rechnung, daß, obwohl die größte Häufigkeit an Thromboembolien zwischen dem 5. und 13. Tag nach der Operation oder der Geburt liegen, die Anzahl der Thrombosefälle vor und namentlich längere Zeit nach diesen Daten noch beträchtlich ist. Dies belegen die nachfolgenden Abbildungen 1 und 2.

### *Klinisch manifester Beginn der tiefen und oberflächlichen Thrombosen und Lungenembolien*

Die Abbildungen 1 und 2 wurden zusammengestellt aus geburts-hilflichen und gynäkologischen Fällen des Frauenspitals Basel, in den Jahren 1943–1948<sup>3</sup>. Es handelt sich dabei um 3765 große gynäkologisch-operative Eingriffe, 15 759 vaginale, eventuell operative Geburten und 525 Geburten durch Sectio caesarea.

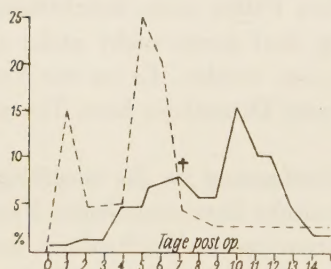


Abb. 1. Klinisch manifester Thrombosebeginn gynäkologisch-operativer Fälle. Postoperative Gynäkologie.

----- oberflächlicher Thrombosen  
 ——— tiefe Thrombosen  
 + Maximum an tödlichen Embolien

Bei den Fällen nach gynäkologischen Operationen weisen die oberflächlichen Thrombosen zwei Gipfelpunkte auf, den einen am Tage nach der Operation und den zweiten am 5. Tage nachher. Die tiefen gynäkologischen Thrombosen beginnen am 4. postoperativen Tag anzusteigen, um einen ersten Gipfel am 7. Tag zu erreichen, welcher zugleich mit dem Maximum an tödlichen Embolien zusammenfällt. Der eigentliche Höhepunkt an klinisch manifesten Thrombosen zeigt sich am 10. Tag. Bei den gynäkologischen Operationen sind also die tödlichen Embolien weniger häufig von klinischen Thrombosemanifestationen begleitet.

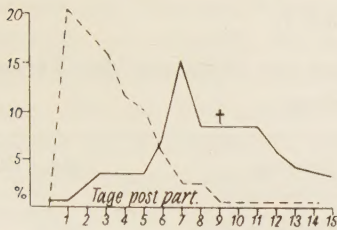


Abb. 2. Klinisch manifester Thrombosebeginn geburtshilflicher Fälle. Geburtshilfe

Bei den *geburtshilflichen Fällen* sieht man die oberflächlichen Thrombosen schon wenige Stunden nach der Geburt auftreten; sie erreichen ein Maximum am 1. Tag post partum. Die tiefen Thrombosen beginnen erst am 6. Tag nach der Geburt in vermehrtem Maße erkennbar zu werden und weisen ihr Maximum an Fällen am 7. Tag auf. Am häufigsten treten die tödlichen Lungenembolien am 9. Tag auf.

Eine vollständige hämato-serologische Erfassung der Thrombosegefährdung aller postoperativen und postpartalen Fälle mit Testen allein muß sich somit im Prinzip über drei Wochen erstrecken. Diese Zeitdauer kann aber je nach Fall durch die klinische Beobachtung der Patienten abgekürzt werden.

Interessehalber werden vorerst alle in dieser Arbeit angeführten Teste tabellarisch, geordnet nach dem Jahr ihrer Publikation, zusammengestellt (Tab. 1).

#### *Kritik der im Schrifttum angegebenen hämato-serologischen Teste zur Früherfassung der Thrombose*

Die in Tabelle 1 angegebenen Teste sollen näher besprochen werden. Sofern klinische Auswertungen vorliegen, werden sie kurz zusammengefaßt und unsere Meinung hierzu geäußert. Im weitem wird die Kritik jeweils durch Ansichten von Teilnehmern des Thrombose-Kongresses 1954 in Basel über die betreffenden Teste ergänzt.

#### *Prothrombinbestimmung nach Quick (Einphasenmethode)*

Die Autoren *Brambel* und *Locker*<sup>30</sup> haben die Quick'sche Einphasenmethode mit verdünntem und unverdünntem Plasma geprüft und dabei gefunden, daß unverdünntes Plasma mit seinen Werten nicht so ausgesprochen die Störungen im Mechanismus der Blutgerinnung anzeigen.

Hier wurden die Teste über 14 Tage nach der Operation angesetzt, wobei zwischen 3. und 5. postoperativem Tag verkürzte Prothrombin-

TABELLE 1

*Besprochene hämato-serologische Tests zur Erfassung der Thrombose-gefährdung*

| Teste                                                                       | Autoren                                                  | Jahrg. | Bibliogr. |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------|-----------|
| Prothrombinbestimmung                                                       | Quick, A. J.                                             | 1938   | 4         |
| Thrombinabbaureaktion                                                       | Leggenhager, K.                                          | 1941   | 5         |
| Thrombozytenzahl und Prothrombinzeit<br>in Hinsicht auf Thrombosegefährdung | Shapiro, Sh., et al.                                     | 1942   | 6         |
| Heparintoleranztest in vivo                                                 | Koller, F.                                               | 1943   | 51        |
| Heparintoleranztest in vivo                                                 | de Takats, G.                                            | 1943   | 40        |
| Haptoglobinindex                                                            | Jayle, M. J.                                             | 1946   | 7         |
| Prothrombinbestimmung<br>(Zweiphasenmethode)                                | Rieben, W. R., und<br>Schultze, F. H.                    | 1947   | 8         |
| Heparintoleranztest in vitro                                                | Hagedorn, A. B., und<br>Barker, W.                       | 1947   | 9         |
| $\beta$ -Naphtholtest                                                       | Cummine, H., und<br>Lyon, R.                             | 1948   | 10        |
| Heparintoleranztest in vitro                                                | Rosenbaum, E. E., und<br>Barker, W.                      | 1948   | 11        |
| Heparintoleranztest in vitro<br>modifiziert nach Silverman                  | Waugh, T. E.,<br>Ruddick, D. W., und<br>Silverman, S. B. | 1949   | 12        |
| Gerinnungszeit in Siliconröhrchen                                           | Margulies, H.                                            | 1949   | 13        |
| Heparintoleranztest in vitro                                                | de Takats, G.                                            | 1950   | 14        |
| Heparintoleranztest in vitro                                                | Soulier, J. P., und<br>LeBoloeh, A. G.                   | 1950   | 15        |
| Resorcinereaktion                                                           | Vernes, L.                                               | 1950   | 16        |
| Formolgelifikation                                                          | Lévy-Solal, E., et al.                                   | 1950   | 17        |
| Heparintoleranztest in vivo                                                 | Bally, R. P.                                             | 1951   | 18        |
| Thrombelastographie                                                         | Hartert, H.                                              | 1951   | 20        |
| Mikroheparintest                                                            | Sigg, B.                                                 | 1952   | 21        |
| Gerinnselbildung und Thrombosebildung                                       | Hirschboeck, S. J.                                       | 1952   | 22        |

werte gefunden wurden, die sich beim 10. bis 14. Tag wieder auf Normalwerte einstellten. Es bestehen keine Angaben, ob bei den untersuchten Fällen thrombotische Symptome sich zeigten.

Sachs<sup>25</sup> schreibt hierzu: Die Bestimmung der Prothrombinzeit von 1:8 verdünntem Plasma hat bei der Thrombosed Diagnose keine besondere Bedeutung.

Am Thrombose-Kongreß haben mehrere Autoren zur Bestimmung des Prothrombins Stellung genommen:

*Delannoy* und *Devambez*<sup>26</sup> bestimmen die Prothrombinzeit nach der Modifikation von Russell, die sich des Schlangengiftes der *Vipera Russellii* bedient. In ihrer Statistik von 400 Fällen kommen sie zum Ergebnis, daß die Hypoprothrombinämie im Anfangsstadium der Thrombose eine Ausnahme ist, und daß die Feststellung einer solchen einer weitem diagnostischen Abklärung bedarf.

*Deutsch*<sup>28</sup> kommt mit andern Autoren zur Schlußfolgerung, daß der Prothrombinspiegel für die Diagnose der Thrombose unverwertbar ist, weil er bei Thrombosen häufig normal oder sogar vermindert ist.

*Hartert*<sup>29</sup> stellt in Doppelversuchen fest, daß der Quick-Test sehr viel ungenauer erhöhte Gerinnungstendenzen anzeigt als das Thrombelastogramm.

*Learmont*<sup>38</sup> ermittelte experimentell die Fehlerbreite für Prothrombinzeit des Plasmas und fand: mit Gehirnextrakt 3,9 %, mit Russells Schlangengift 2,4 %.

*Schwenzer*<sup>39</sup> stellt fest, daß gelegentlich trotz gesenkten Prothrombinspiegels eine Hyperkoagulabilität bestehen kann, die trotz aller Bemühungen zur Thromboembolie führt.

#### *Thrombinabbaureaktion nach Lenggenhager*

Von den präoperativ untersuchten Fällen ergaben postoperativ: 18 % eine leichte Erhöhung als Ausdruck guter Kompensation, 82 % antworteten mit z. T. beträchtlicher Senkung der Reaktionszeit besonders ältere Patienten sowie solche mit abdominellen Eingriffen.

Aus den Angaben ist nicht ersichtlich, wie oft die Reaktion durchgeführt wurde, wann sich die pathologischen Veränderungen einstellten, ob diese signifikant waren vor dem klinischen Manifestwerden der Thrombosen.

*Deutsch*<sup>28</sup> zitiert mehrere Autoren<sup>30</sup> und kommt zusammenfassend zum Schluß, daß eine Signifikanz der Antithrombinbefunde zur Erfassung der Thrombosegefährdung abzulehnen ist.

#### *Thrombozytenzahl und Prothrombinzeit in Hinsicht auf Thrombosegefährdung nach Shapiro und Mitarbeiter*

Anhand von täglichen postoperativen Kontrollen werden gewisse Regelmäßigkeiten gefunden und bei Fällen von Thrombophlebitis, die z. T. mit Pulmonalinfarkten verliefen, eine erhöhte Prothrombinaktivität festgestellt.

Die Untersuchungen wurden über längere Zeit nach der Operation durchgeführt. Die diagnostischen Schlüsse zur Erfassung einer Thrombosegefährdung scheinen nach dieser Methode selten zu versagen.

#### *Heparintoleranztest in vivo nach Koller*

Zur klinischen Belegung führt der Autor mehrere Kurven an, in welchen das Normalverhalten gezeigt wird. Fälle von Thrombose und Lungeninfarkten weisen eine stark verkürzte Gerinnungszeit auf.

Es wird wohl gezeigt, wie sich klinisch manifeste thromboembolische Erkrankungen verhalten; leider ist nicht ersichtlich, ob mit dieser Methode auch eine thromboembolische Entwicklung frühzeitig erfaßt werden kann.

Deutsch<sup>28</sup> gibt bei der Erfassung der Thrombosegefährdung dem In-vitro-Test der Heparintoleranz gegenüber demjenigen in vivo den Vorzug.

#### *Drei Serumproteinreaktionen und ihre Beziehung zur Thrombose*

Es handelt sich hierbei um:

Haptoglobin-Index nach Jayle  
Resorcine-Reaktion nach Vernes  
Formolgefällung nach Lévy-Solal

In verschiedensten Kombinationen und bei zahlreichen Fällen werden diese Methoden geprüft und die Autoren kommen zu folgendem Schluß:

Im allgemeinen laufen Resorcine-Reaktion und Haptoglobin-Index in parallelen Kurven, während die Sedimentationsgeschwindigkeit in ihrem Verlauf flacher ist. In 87 % der Fälle sinkt einer der Teste nach richtiger Behandlung rasch ab. Der erste Test, der die Heilung anzeigt, ist fast immer die Resorcine-Reaktion.

Mit diesen drei Serumproteinreaktionen wurde die thromboembolische Gefährdung immer über eine längere Zeitspanne, bis 25 Tage nach der Operation, bzw. Geburt, geprüft. Es wurden auch wenigstens zwei Teste beim gleichen Patienten durchgeführt.

#### *Zweiphasenmethode zur Prothrombinbestimmung nach Rieben-Schultze*

Klinische Angaben der Verwendung des Testes fehlen.

Olwin<sup>34</sup> ist der Ansicht, daß bei Zuständen, welche eine genaue

Bestimmung der Prothrombinzeit erfordern, z. B. Verdacht auf Leberschaden, Kontrolle der Prothrombinkonzentration unter Dicumarintherapie, die Zweiphasenmethode zuverlässigere Werte liefere als die Einphasenmethode. Zur Beurteilung der Heparintherapie ist jedoch letztere vorzuziehen.

#### *Heparintoleranztest in vitro nach Hagedorn und Barker*

Es werden neben 26 gesunden Individuen 19 Thrombosefälle bei Anführung von Alter und Geschlecht untersucht.

Die Gerinnungszeiten mit und ohne Heparin wurden bei den Thrombosefällen nur einmalig bestimmt. Es wird auch nicht angegeben, an welchem postoperativen Tag der Versuch angesetzt wurde und ob der Test sich für die Erfassung der Thrombosegefährdung eigne. Durchschnittlich heben sich aber die Werte der gesunden Versuchspersonen doch deutlich von denen der Thrombosefälle ab.

#### *$\beta$ -Naphthol-Test nach Cummine und Lyon*

Es werden anhand verschiedener Fälle wechselseitig  $\beta$ -Naphtholtest durchgeführt und Prothrombinzeit geprüft (McClure u. Mitarb.<sup>35</sup>).

Es fehlen hier die Angaben, wann und wie oft der Test durchgeführt wurde und inwiefern er für die Frühdiagnose verwertbar ist. Es wird aber gezeigt, daß er der Bestimmung und Auswertung des Prothrombintestes innerhalb gewisser Grenzen ebenbürtig ist.

Deutsch<sup>37</sup> führt an, daß außer zwei<sup>36</sup> die übrigen Autoren darauf hinweisen, daß der  $\beta$ -Naphtholtest ebenfalls keine diagnostischen Rückschlüsse zu ziehen gestattet.

#### *Heparintoleranztest in vitro nach Rosenbaum und Barker*

In der klinischen Auswertung wird das Krankheitsgut in krankheitsgleiche Gruppen eingeteilt.

Aus den verschiedenen Angaben ist nicht zu ersehen, ob die Versuche mehrmals und zu welchem Zeitpunkt sie durchgeführt wurden. Immerhin weisen von den Fällen mit frischen venösen Thrombosen und Lungenembolien nur 11 % Zeiten über 30 Minuten auf. Die Methode an sich ist wohl genauer, weil sie gewisse Fehlerfaktoren (Schüttelbewegungen, Zeitablesung) ausschaltet; sie ist aber kostspielig wegen der teuren Apparatur.

*Heparintoleranztest in vitro nach Waugh und Ruddick (modifiziert nach Silverman)*

Silverman<sup>12</sup>, Waugh und Ruddick<sup>12</sup> und Krachick beschreiben verschiedene derart getestete Fälle, wobei noch andere Blutuntersuchungen parallel durchgeführt wurden.

Aus den Angaben darf man entnehmen, daß die Untersuchungen mehrmals in der frühen postoperativen Zeit durchgeführt wurden. Es wird aber nicht erwähnt, ob jemals ein komplizierendes thromboembolisches Geschehnis aufgetreten sei und ob man dieses früh erfassen konnte.

*Gerinnungszeit in Siliconröhrchen nach Margulies*

Die klinischen Auswertungen werden tabellarisch geordnet nach den Krankheitserscheinungen zusammengestellt. Zu den gegebenen Zahlenwerten werden keine zeitlichen Angaben gemacht, so daß in bezug auf eine Erfassung der Thrombosegefährdung nichts ausgesagt werden kann. Die Methode hat gegenüber derjenigen mit gewöhnlichem Glas den Vorteil, daß sie infolge der verzögerten Gerinnungszeit einen bessern Einblick in die möglichen Gerinnungsstörungen erlaubt.

*Heparintoleranztest in vitro nach Geza de Takats*

2 Patienten mit akuter Thrombose wurden im Stadium der Erkrankung untersucht und die größten Verkürzungen der Gerinnungszeit am 2., bzw. 5. Tag nach Beginn beobachtet. 5 Patienten mit akuter Thrombose hatten nicht vorbedeutende Zeiten. Diese Gerinnungszeit soll aber nach Angaben des Autors nichts über den Thromboseverlauf aussagen. Die Versuche wurden längere Zeit und mehrmals durchgeführt und zugleich die den Test beeinflussenden Faktoren angegeben. Genauer über eine Erfassung thromboembolischer Gefährdung im postoperativen Verlauf wird nicht erwähnt.

Geza de Takats veröffentlichte 1943 zuerst einen Heparintoleranztest in vivo.

*Heparintoleranztest in vitro nach Soulier und LeBolloch*

Beaumont und Lenégre<sup>41</sup> geben zum Test Zahlenangaben. Geprüft haben sie vor allem Coronarinfarkt, Myokardschaden und Thromboembolien, wobei alle drei Krankheiten ein ähnliches Bild zeigten. Bei allen diesen Fällen traten in den ersten 24 Stunden nach dem Eintritt

der Komplikation beschleunigte Gerinnungszeiten, anschließend verminderte Gerinnbarkeit mit noch später ansteigenden Gerinnungszeiten auf.

Versuche zur Früherfassung der Thromboembolie liegen nicht vor.

Bay<sup>42</sup> schreibt hierzu: Der von Soulier vorgeschlagene Heparintoleranztest zur Überwachung der Dicumaroltherapie wurde durch Verwendung eines Blutegelextraktes (Hirudex) an Stelle von Heparin modifiziert. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, daß die Differenz zwischen den Gerinnungszeiten des zu untersuchenden Blutes und des Kontrollblutes drei- bis viermal so groß ist wie beim Heparintest, wodurch sich wesentlich genauere Resultate ergeben.

#### *Heparintoleranztest in vivo nach Bally*

Über 60 Fälle werden geordnet nach verschiedensten Krankheitsbildern zusammengestellt.

Die Versuche wurden erst durchgeführt, nachdem das thromboembolische Ereignis bereits eingetreten war. Ob dieser Test auch zur Erfassung der Thrombosegefährdung etwas beitragen kann, ist aus den Angaben nicht ersichtlich.

Deutsch<sup>28</sup> ist der Ansicht, daß beim Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen zur Ermittlung die In-vitro-Teste denen in vivo vorzuziehen sind.

#### *Heparintoleranztest in vivo nach Marmont und Palmieri*

Es fehlen jegliche klinische Angaben. Ein wesentlicher Unterschied gegenüber andern In-vivo-Methoden besteht nicht.

#### *Thrombelastographie nach Hartert*

Runge und Hartert<sup>43, 44</sup> fanden signifikante Werte bei zielgerichteten frühen Untersuchungen, welche verglichen wurden mit gleichzeitigen Bestimmungen des Prothrombinwertes.

Die Versuchsserien wurden mindestens während drei Wochen ausgeführt und haben Veränderungen in bezug auf Thrombosebeginn mindestens einen Tag vor dem klinischen Manifestwerden angezeigt.

Am Thrombose-Kongreß äußerten sich folgende Autoren zu dieser Methode:

Hartert, Runge und Hartert<sup>45</sup> geben an, daß ihre Methode sicherer und empfindlicher als alle andern eine Thrombosegefährdung anzeige und daß sie ihre Antikoagulantientherapie ganz darnach richten.

*Deutsch*<sup>28</sup> ist der Ansicht, daß zur Vorhersage und Diagnose der Thrombose nur globale Methoden zur Bestimmung der Gerinnungstendenz aussichtsreich sind; unter diesen stehen für ihn an erster Stelle die Thrombelastographie und die Heparintoleranz.

*Zacher*<sup>46</sup> hat bei den mit Thrombelastographie kontrollierten Fällen bis anhin keinen Fehlschlag zu verzeichnen, d. h. bei allen prophylaktisch untersuchten Patientinnen konnte durch die dann eventuell notwendige, rechtzeitig einsetzende antikoagulierende Therapie eine Thrombose verhindert werden.

*Schwenzer*<sup>29</sup> ist derselben Ansicht wie *Deutsch*.

*Maurizio* und *Malagamba*<sup>47</sup> sehen in der Thrombelastographie die beste Methode zur Erfassung der Thrombosegefährdung.

#### *Mikroheparintest nach Sigg*

Es handelt sich um eine Mikromethode des Heparintoleranztestes *in vitro*. Es liegen keine klinischen Auswertungen vor. Der Test soll sich nach Angaben des Verfassers vorzüglich zur Überwachung thrombosegefährdeter Fälle eignen.

#### *Gerinnselfretraktion und Thrombosebildung nach Hirschboeck*

Der Autor nahm die Untersuchungen mehrmals vor der klinischen Manifestation der thrombotischen Geschehnisse vor. Dabei wird ein Fall erwähnt, der bei extrem vorbedeutenden Werten eine Pulmonalembolie entwickelte. Es bestehen jedoch keine Angaben über die Häufigkeit des Versagens dieser Methode, d. h. wie oft trotz normaler Werte später eine Thrombose oder Embolie auftrat.

#### *Prüfung mehrerer Gerinnungsfaktoren gleichzeitig*

*Koller* und *Keller*<sup>52</sup>, die an vier Fällen gleichzeitig Hämatokrit-, Prothrombin- und Elektrophoresewerte sowie Heparintoleranztest und Blutgerinnungszeit nach Fonio bestimmten, kamen zu folgendem Schluß:

Obwohl die Blutveränderungen teilweise recht interessant sind, gaben die angewandten Methoden doch keine eindeutigen Anzeichen zur Früherfassung der Thrombose. Die einzig auffallenden Zeichen sind bei einem Falle das Absinken des Heparintoleranztestes am 7. postoperativen Tag, wenige Stunden vor dem Auftreten der leichten Wadenthrombose und bei einem andern Fall die Verminderung des Prothrombingehaltes und das Absinken des Gesamteiweißes zu Beginn der schweren tiefen Thrombose.

### Eigene Untersuchungen

Da nach Angaben verschiedener Autoren der  $\beta$ -Naphtholtest (vgl. S. 259) sich in bezug auf die Erfassung der Thrombosegefährdung besonders gut eignen soll, wurde er näher geprüft.

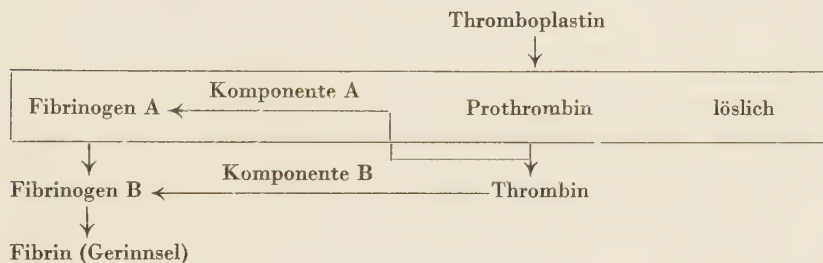
In einem ersten Teil wurden gynäkologisch-geburtshilfliche Fälle stichartig untersucht und tabellarisch zusammengestellt.

In einem zweiten Teil wurden thrombosegefährdete Fälle über zehn Tage nach der Operation täglich geprüft und gleichzeitig die Blutgerinnung nach Fonio bestimmt.

### Der $\beta$ -Naphtholtest nach Cummine und Lyon

#### Theoretisches zum $\beta$ -Naphtholtest

Dem Test liegt folgendes Gerinnungsschema nach Cummine und Lyon zugrunde:



Die Komponente A befreit blockierte Thiolgruppen, die Komponente B, ein Naphthochinon-Komplex, oxydiert 2 Protein-SH zu Protein-S-S-Protein.

Die Bildung des Thrombins und damit der Komponente B ist durch die Zugabe von Oxalat verhindert. Führen wir nun selber einen Naphthochinon-Komplex, in unserem Fall  $\beta$ -Naphthol, zu, so können wir das Fibrinogen allein bestimmen.

#### Praktischer Teil

Verwendete Agentien:

Oxalatlösung 1,34%ig

$\beta$ -Naphthollösung: 2 g  $\beta$ -Naphthol werden in 100 ccm 50%igem Alkohol gelöst und an der Luft geschüttelt oder mit Sauerstoff durchperlt, bis die Lösung eine bräunliche Färbung annimmt.

Vorgehen:

1. Durch Punktion der Kubitalvene werden 4,5 ccm Blut entnommen, mit 0,5 ccm Oxalatlösung gut vermischt und zentrifugiert.
2. 1 ccm Plasma wird mit 5 Tropfen der  $\beta$ -Naphthollösung versetzt und dabei die Stoppuhr in Gang gebracht. (Von jedem Fall wird ein Doppelversuch angesetzt.)

3. 10 Minuten nach Zugabe des  $\beta$ -Naphthols wird die Reaktion abgelesen:  
 negative Reaktion (—): keine oder nur sehr feine Flockung  
 fraglich positiv ((+)): kleine bis mittlere Flockung  
 positive Reaktion (+): eindeutig gröbere Flockung
4. Die Blutentnahmen wurden immer zwischen 08.00 und 09.00 Uhr vorgenommen. Mindestens einmal wurde ein präoperativer Wert bestimmt. Gleichzeitig mit dem  $\beta$ -Naphtholtest wurde auch die Blutgerinnungszeit nach Fonio bestimmt.

### *I. Gynäkologisch-geburtshilfliche Fälle*

Die Ergebnisse wurden unterteilt nach der Art der Erkrankung der untersuchten Patienten:

1. Postoperative und postpartale Fälle ohne thromboembolische Komplikationen (Tabelle 2).

TABELLE 2  
*Postoperative und postpartale Fälle ohne thromboembolische Komplikationen*

| Tage p.p.              | Anzahl Fälle | +  | β-Naphtholtest<br>(+) | —  |
|------------------------|--------------|----|-----------------------|----|
| a) <i>postpartal</i>   |              |    |                       |    |
| Tag der Geburt         | 1            | 1  |                       |    |
| 1. Tag p.p.            | 3            | 1  | 2                     |    |
| 2. Tag p.p.            | 8            | 1  | 2                     | 5  |
| 3. Tag p.p.            | 28           | 6  | 9                     | 13 |
| 4. Tag p.p.            | 19           | 1  | 2                     | 16 |
| 5. Tag p.p.            | 12           |    | 2                     | 10 |
| 6. Tag p.p.            | 3            |    |                       | 3  |
| 15. Tag p.p.           | 1            |    |                       | 1  |
| b) <i>postoperativ</i> |              |    |                       |    |
| 1. Tag p.o.            | 5            | 2  | 1                     | 2  |
| 2. Tag p.o.            | 30           | 14 | 7                     | 9  |
| 3. Tag p.o.            | 20           | 10 | 10                    |    |
| 4. Tag p.o.            | 10           | 3  | 3                     | 4  |
| 5. Tag p.o.            | 6            | 3  |                       | 3  |
| 6. Tag p.o.            | 3            |    |                       | 3  |
| 8. Tag p.o.            | 1            |    |                       | 1  |
| 11. Tag p.o.           | 1            |    | 1                     |    |
| 14. Tag p.o.           | 3            | 2  |                       | 1  |
| 17. Tag p.o.           | 2            |    |                       | 2  |
| 29. Tag p.o.           | 1            |    |                       | 1  |

2. Fälle mit thromboembolischen Erkrankungen (Tabelle 3).

3. Fälle, die andere als thromboembolische Komplikationen aufwiesen (Tabelle 4).

## 4. Fälle während der Antikoagulantientherapie (Tabelle 5).

Diese vier Gruppen werden tabellarisch angeführt, wobei ersichtlich ist, wann der Test angesetzt wurde und wie er ausfiel (positiv = +, fraglich positiv = (+), negativ = —).

TABELLE 3  
*Fälle mit thromboembolischen Komplikationen*

| Diagnose                | Anzahl Fälle | $\beta$ -Naphtholtest |     |   |
|-------------------------|--------------|-----------------------|-----|---|
|                         |              | +                     | (+) | — |
| Thrombose oberflächlich |              |                       |     |   |
| a) zu Beginn            | 8            |                       | 1   | 7 |
| b) Heilungsphase        | 1            |                       | 1   |   |
| Thrombose tief          |              |                       |     |   |
| a) zu Beginn            | 9            | 3                     | 4   | 2 |
| b) Heilungsphase        | 7            |                       | 2   | 5 |
| Embolie                 |              |                       |     |   |
| a) zu Beginn            | 4            | 1                     | 2   | 1 |
| b) Heilungsphase        | 4            |                       | 3   | 1 |

TABELLE 4  
 *$\beta$ -Naphtholtest, die andere als thromboembolische Komplikationen aufwiesen*

| Diagnose                 | Anzahl Fälle | $\beta$ -Naphtholtest |     |    |
|--------------------------|--------------|-----------------------|-----|----|
|                          |              | +                     | (+) | —  |
| Karzinomfälle            | 20           | 4                     | 6   | 10 |
| Erhöhte Senkungsreaktion | 22           | 7                     | 8   | 7  |
| Entzündliche Prozesse    | 12           | 5                     | 1   | 6  |

TABELLE 5  
*Einfluß der Antikoagulantien auf den  $\beta$ -Naphtholtest*

|                                               | Anzahl Fälle | $\beta$ -Naphtholtest |     |    |
|-----------------------------------------------|--------------|-----------------------|-----|----|
|                                               |              | +                     | (+) | —  |
| Während Marcoumartherapie                     | 14           |                       | 3   | 11 |
| Vor Injektion von Liquemin                    | 10           | 2                     | 8   |    |
| Nach Injektion von 10 000 E.<br>Liquemin i.v. | 10           | 2                     | 5   | 3  |

Schließlich sind noch 2 präoperative und 7 Fälle mit kleineren Eingriffen anzuführen, von denen 6 negativ und 1 fraglich positiv ausfiel.

Die Versuche wurden mit Ausnahme eines Falles, einer Embolie, nur einmal angesetzt. Sie zeigen aber doch, daß der Test zur Erfassung der Thrombosegefährdung nur bedingt gültig ist, indem er auch ein positives Ergebnis bietet bei Karzinom, erhöhter Senkungsreaktion, bei entzündlichen Prozessen und postoperativ, ohne daß eine thromboembolische Erkrankung klinisch manifest wird.

*Croizat*<sup>49</sup> und *Giannico*<sup>50</sup> fanden einen positiven Ausfall des  $\beta$ -Naphtholtestes auch bei Gravidität, Hypertonie, Arteriosklerose, Infektionskrankheiten und Tumoren.

## *II. Thrombosegefährdete Fälle, die über zehn Tage nach der Operation täglich geprüft wurden*

Die nachfolgenden Fälle zeigen das Verhalten des  $\beta$ -Naphtholtestes nach Cummine und Lyons im Laufe der ersten zehn postoperativen Tage.

### *Ergebnisse:*

Der eine der beiden Autoren, *Cummine*, gibt folgende Richtlinien bei der Bewertung der Testbefunde an. Diese Richtlinien wurden in den zehn Fällen bestätigt.

1. Patienten ohne freies Fibrinogen B mit normalen Gerinnungszeiten zeigen keine Thromboseneigung.

2. Wird zeitweise oder dauernd freies Fibrinogen B gefunden, bleibt die Gerinnungszeit aber normal, so ist bei Abwesenheit vorgängiger Thrombose oder Venenstauung keine Thromboseentwicklung zu erwarten.

3. Wird Fibrinogen im Plasma gefunden und ist die Gerinnungszeit dauernd erniedrigt, scheint die Thrombose kaum vermeidbar.

4. Kein Fibrinogen B, aber niedrige Gerinnungszeiten wurden nach intravaskulären Thrombosefällen beobachtet, was möglicherweise mit dem Aufgebrauchtsein des Fibrinogen B gedeutet werden kann.

5. Der Test kann nichts über eine ältere, abgeschlossene Thrombose aussagen. Es empfiehlt sich auch, bei positivem Ausfall, den Prothrombinwert zu bestimmen.

Will man den Test als diagnostisches Mittel zur Erfassung der akuten Thrombosegefährdung verwenden, so stellen wir aber zu den obigen Richtlinien ergänzend noch weiter fest:

1. Daß er nur gültige Aussagen machen kann, wenn gleichzeitig die Blutgerinnungszeit bestimmt wurde.

2. Daß die Anamnese besonders in Hinsicht auf thromboembolische Disposition berücksichtigt wird (Fall 5 und 9).

3. Daß fieberhafte Prozesse einen positiven Ausfall bewirken (Fall 3, 6 und 7).

4. Daß am 3. postoperativen Tag sowie häufig auch am 2. und 4. Tag, positive bzw. fraglich positive Werte auftreten.

Einen Tag nachdem der  $\beta$ -Naphtholtest positiv ausfiel und die Blutgerinnung beachtlich erhöht war, gibt die Patientin spontane Fersenschmerzen an; es erfolgt auch ein kleiner Puls- und Temperaturanstieg. Es muß sich hier um einen kleinen thrombotischen Prozeß gehandelt haben, der rasch wieder abklang.

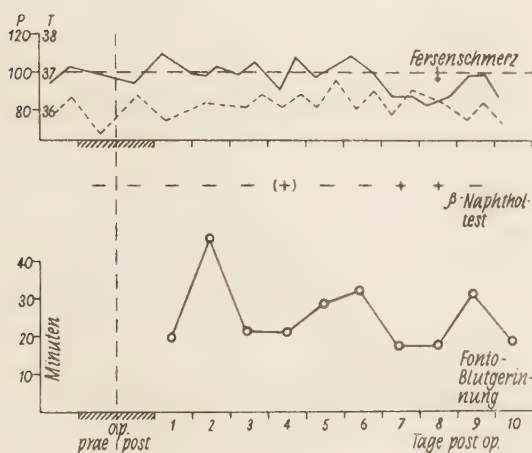


Abb. 3. Fall 1: G.-H., 75 Jahre, 65 kg, 160 cm. Probeklaparatomie und Anlegen eines Anus praeter naturalis wegen eines Tumors im kleinen Becken.

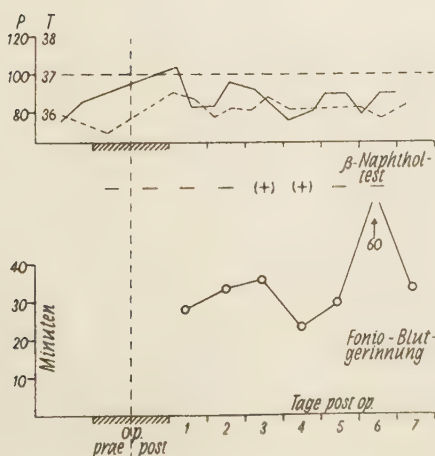
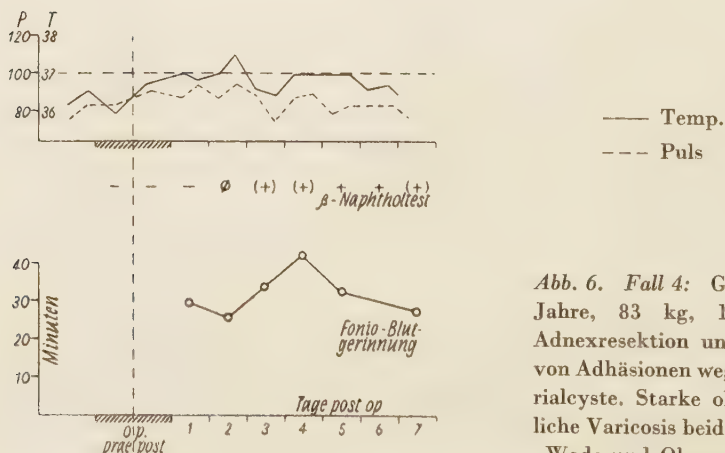
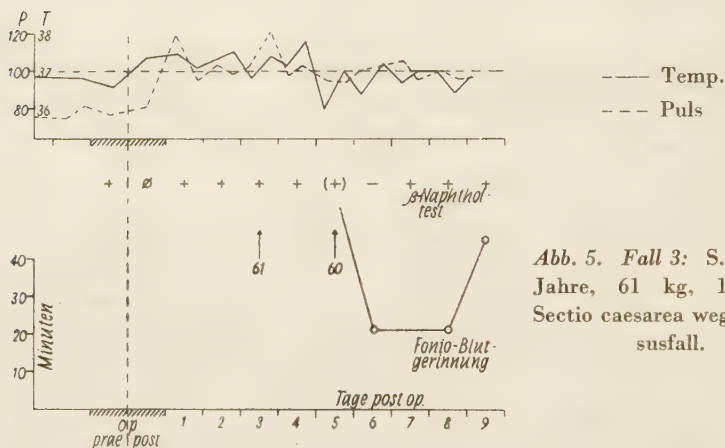


Abb. 4. Fall 2: B.-B., 50 Jahre, 51 kg, 157 cm. Vordere und hintere Kolporrhaphie wegen Descensus.

Die untern Extremitäten zeigten nur leichte Vaicosis, aber keine Ödeme.

Mit Ausnahme der erniedrigten Blutgerinnungstendenz am 6. post-operativen Tag, die als technischer Fehler angesehen werden kann, handelt es sich um einen ganz normalen Verlauf, ohne jede Komplikation.

Aus technischen Gründen ließ sich die Blutgerinnungszeit nur an wenigen Tagen bestimmen. Die Blutgerinnungstendenz schwankt zudem derart zwischen extrem geringen und normalen Werten, daß sie kaum weiter verwertet werden kann.



Trotz des stets positiven Ausfalls des Testes (schon präoperativ), der oft niedrigen Gerinnungszeit und den angedeuteten Varizen konnte man nie klinisch eine thromboembolische Manifestation feststellen.

Die Beine wurden prophylaktisch eingebunden. Trotzdem vom 4. postoperativen Tag an der  $\beta$ -Naphtholtest positiv ausfiel, wurden keine klinisch manifesten Thrombosezeichen festgestellt. Diese Tatsache ist wohl hierin begründet, daß stets eine geringe Blutgerinnungstendenz bestanden hat.

Dieser Fall ist dahin zu erklären, daß trotz der niedrigen Blutgerinnungstendenz, aber infolge der durch die Varizen bedingten Venenstauung, eine Thrombosebildung am 2., 3. und 4. postoperativen Tag mit einer fraglichen kleinen Lungenembolie (Stechen in der lin-

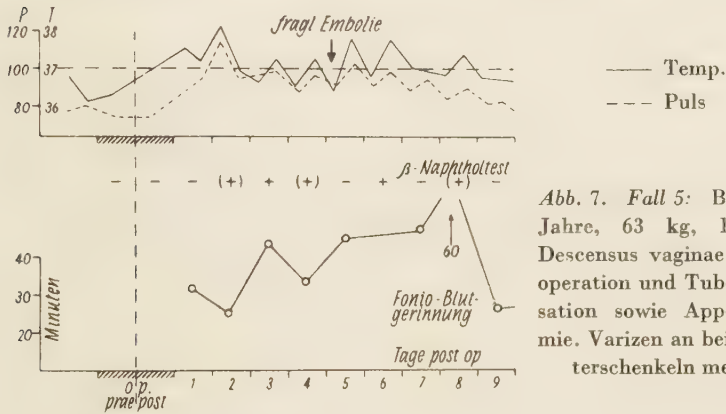


Abb. 7. Fall 5: B.-L., 43 Jahre, 63 kg, 156 cm. Descensus vaginae; Tripeloperation und Tubensterilisation sowie Appendektomie. Varizen an beiden Unterschenkeln medial.

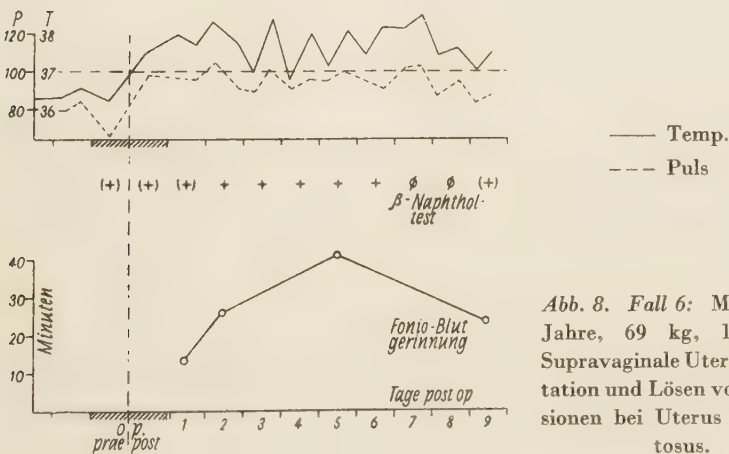
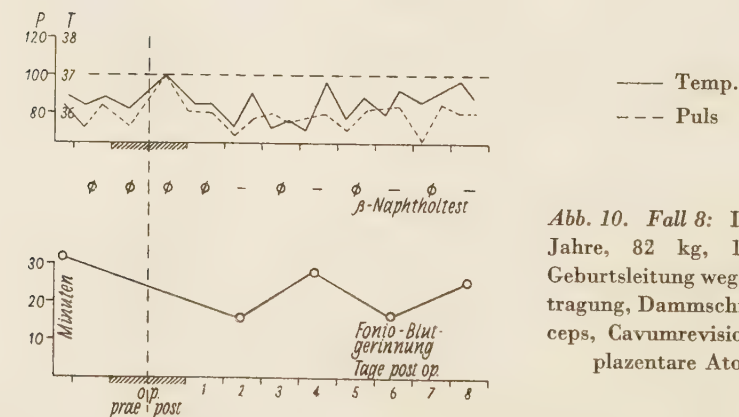
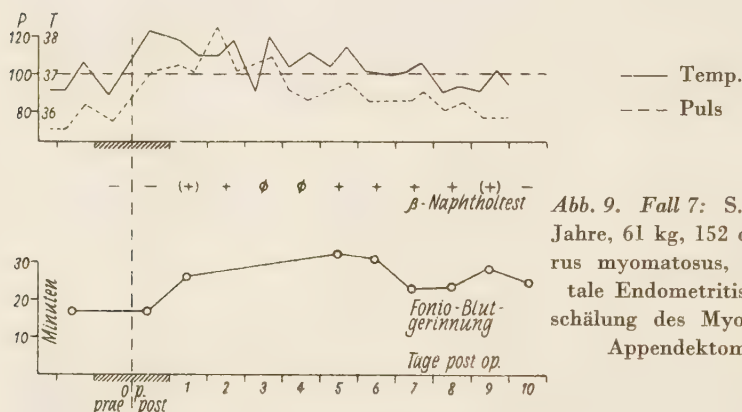


Abb. 8. Fall 6: M.-R., 46 Jahre, 69 kg, 164 cm. Supravaginale Uterusamputation und Lösen von Adhäsionen bei Uterus myomatosis.

ken Thoraxseite) möglich wurde. Nicht geklärt ist die extrem niedrige Gerinnungstendenz am 8. postoperativen Tag.

Es handelt sich hierbei um eine ziemlich adipöse Patientin, die schon am 2. postoperativen Tag an einer fieberhaften Bronchopneumonie erkrankte. Es zeigte sich, daß der  $\beta$ -Naphtholtest so lange positiv ausfiel, als der fieberhafte Prozeß dauerte. Eine thromboembolische Komplikation stellte sich nie ein. Die wenigen Bestimmungen der Blutgerinnungszeit sind technisch bedingt.



Auch hier zeigt es sich wieder, daß bei fieberhaften postoperativen Prozessen der  $\beta$ -Naphtholtest positiv ausfällt. Eine Thrombose wäre aber nicht ausgeschlossen gewesen, da sich die Gerinnungstendenz eher am untern Normbereich bewegte.

Eine thromboembolische Komplikation war anamnesehalber schon nicht zu erwarten. Der  $\beta$ -Naphtholtest fiel denn auch immer negativ aus, die Blutgerinnungstendenz war stets normal.

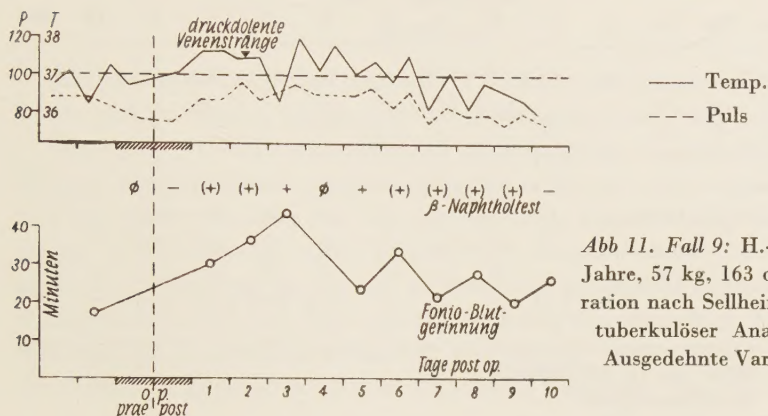


Abb. 11. Fall 9: H.-Sch., 23 Jahre, 57 kg, 163 cm. Operation nach Sellheim wegen tuberkulöser Anamnese. Ausgedehnte Varikosis.

Schon am 2. postoperativen Tag gibt die Patientin druckdolente Venenstränge an, vorgänglich war der  $\beta$ -Naphtholtest fraglich positiv ausgefallen. Nicht ganz verständlich sind die relativ niedrigen Blutgerinnungstendenzen während der thrombotischen Komplikation.

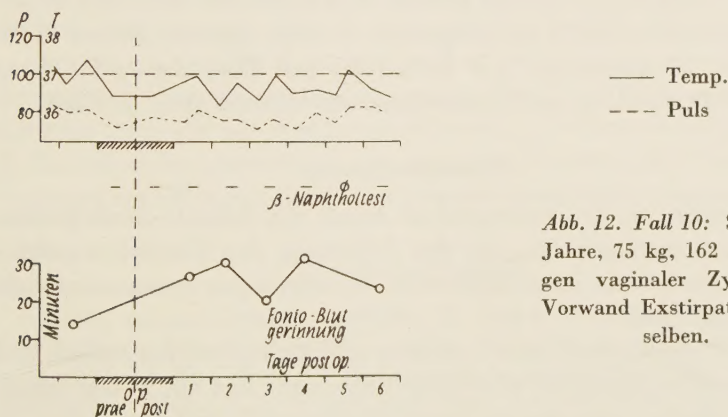


Abb. 12. Fall 10: S.-F., 30 Jahre, 75 kg, 162 cm. Wegen vaginalen Zyste der Vorwand Exstirpation derselben.

Bei diesem nach dem Eingriff in jeder Hinsicht komplikationslosen Verlauf kann doch gezeigt werden, daß der  $\beta$ -Naphtholtest in Normalfällen keine fehlerhaften pathologischen Werte ergibt.

TABELLE 6

*Tabellarische Zusammenstellung der Fälle 1-10 (thrombosegefährdete Fälle, die während 10 postoperativen Tagen täglich geprüft wurden)*

| Fall | prä | Be  | En  | Postoperative Tage |     |     |     |     |     |     |     |     |    | Bm  |
|------|-----|-----|-----|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|
|      |     |     |     | 1                  | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   | 8   | 9   | 10 |     |
| 1.   | —   | —   | —   | —                  | —   | +   | (+) | —   | —   | +   | +   | —   | —  | *   |
| 2.   | —   | —   | —   | —                  | —   | (+) | (+) | —   | —   |     |     |     |    |     |
| 3.   | ∅   | +   | ∅   | +                  | +   | +   | +   | (+) | —   | +   | +   | +   |    |     |
| 4.   | —   | —   | —   | ∅                  | (+) | (+) | +   | +   | (+) |     |     |     |    |     |
| 5.   | —   | —   | —   | —                  | (+) | +   | (+) | —   | +   | —   | (+) | —   | —  | **  |
| 6.   | —   | (+) | (+) | +                  | +   | +   | +   | +   | +   | ∅   | ∅   | (+) |    |     |
| 7.   | —   | —   | —   | (+)                | +   | ∅   | ∅   | +   | +   | +   | +   | (+) | —  |     |
| 8.   | —   | ∅   | ∅   | ∅                  | —   | ∅   | —   | ∅   | —   | ∅   | —   |     |    |     |
| 9.   | —   | ∅   | —   | (+)                | (+) | +   | ∅   | +   | (+) | (+) | (+) | (+) | —  | *** |
| 10.  | —   | —   | —   | —                  | —   | —   | —   | ∅   | —   | —   |     |     |    |     |

prä = erster Tag vor der Operation

Be = Operationsbeginn

En = Operationsende

∅ = keine Testierung

\* = thrombotische Zeichen am 8. postoperativen Tag

\*\* = fragliche Embolie am 4. postoperativen Tag

\*\*\* = druckdolente Venenstränge am 2. und 3. Tag postoperativ

### Schlußfolgerungen

Die Überlegungen, die sich aus den Richtlinien der Autoren und den Feststellungen anhand der besprochenen Fälle ergeben, führen dazu, daß der  $\beta$ -Naphtholtest zur Erfassung der Thrombosegefährdung allein nicht ausreicht und die geforderte Sicherheit nicht gewährt.

### Zusammenfassung

Es werden in der vorliegenden Arbeit die hämato-serologischen Untersuchungsmethoden, die der Erfassung der Thrombosegefährdung dienen, samt ihren klinischen Auswertungen zusammengefaßt und verglichen.

Der  $\beta$ -Naphtholtest nach Cummine und Lyon, welcher einfach und rasch durchzuführen ist, wird näher untersucht und mit Fällen belegt. Die Ergebnisse sind aber so wenig überzeugend, daß dieser Test als einziges Mittel allein zur Frühdiagnose thromboembolischer Erkrankungen fallengelassen werden muß.

Aus allem aber geht hervor, daß wir heute noch keine hämato-serologische Untersuchung kennen, die mit großer Sicherheit eine

Thrombosegefährdung anzeigt oder ausschließt. Als relativ zuverlässig dürfen noch die Thrombelastographie nach Hartert und die Tests *in vitro*, welche die Heparintoleranz prüfen, angesehen werden.

### Summary

The haemato-serological methods of examination for risk of thrombosis, and its clinical application are summarized and compared.

The easily performed  $\beta$ -naphthol-test according to Cummine and Lyon is examined and supported by cases. However, the results are so little convincing that this test has had to be abandoned as the only means of establishing early diagnosis of thrombo-embolic diseases, with the result that we do not know of any serological examination which excludes the risk of thrombosis with complete certainty. Thrombolastography according to Hartert and tests *in vitro* which examine the tolerance to heparin may be considered relatively trustworthy.

### Résumé

Etude critique des divers examens hématosérologiques utilisés dans le dépistage des menaces de thrombose. Le test au  $\beta$ -Naphthol de Cummine et Lyon, d'un emploi simple et rapide, fut étudié de plus près, en particulier sur la base de quelques cas cliniques.

Les résultats furent peu convaincants, ce test ne permet pas, à lui seul, un diagnostic précoce de la maladie thromboembolique.

De tout ce travail, il ressort qu'il n'existe encore actuellement aucun procédé sérohématologique susceptible de confirmer ou d'éliminer avec certitude une menace de thrombose. Le thrombelastographe de Hartert et les tests *in vitro* qui contrôlent la tolérance à l'héparine s'avèrent actuellement comme les procédés relativement les plus sûrs.

### Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> Tröster, R., und A. Hauser: in: Koller, Th., und W. R. Merz, Thrombose und Embolie. Benno Schwabe, Basel 1955. – <sup>2</sup> Mary, R., und H. Bayerle: Ärztl. Forsch. 3, 72, 1950. – <sup>3</sup> Merz, W. R.: Thrombose und Lungenembolie. Benno Schwabe, Basel 1949. – <sup>4</sup> Quick, A. J.: J. Amer. med. Assoc. 110, 1658, 1938. – Quick, A. J., and J. E. Favre-Gilly: Blood 4, 2181, 1949. – Behringwerke, Reagentienblätter, No. 2, Sept. 1950. – <sup>5</sup> Lenggenhager, K.: Entstehung, Erkennung und Vermeidung postoper. Fernthrombosen. Thieme, Leipzig 1941. – <sup>6</sup> Shapiro, Sh., et al.: Ann. Surg. 116, 175, 1942. – <sup>7</sup> Jayle, M. J., et al.: Bull. Soc. Chim. Biol. 28, 63, 1946. – <sup>8</sup> Rieben, W. K.: Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. Benno Schwabe, Basel 1947. – Schultze, F. H.: Arch. exp. Path. Pharmac. 207, 173, 1949. – Behringwerke,

Reagentienblätter, No. 2, Sept. 1950. — <sup>9</sup> Hagedorn, A. B., and N. W. Barker: J. Lab. clin. Med. 32, 1087, 1947. — <sup>10</sup> Cummine, H., and R. Lyon: Brit. J. Surg. 35, 337, 1948. — Grünig, W.: Med. Wschr. 1951, 831. — <sup>11</sup> Rosenbaum, E. E., and N. W. Barker: J. Lab. clin. Med. 33, 1342, 1948. — <sup>12</sup> Waugh, T. E., and D. W. Ruddick: Can. med. Ass. J. 50, 547, 1944. — Silverman, S. B.: Blood 3, 147, 1948. — Krachick, D. J.: J. Lab. clin. Med. 34, 1222, 1949. — <sup>13</sup> Margulies, H.: Amer. J. Med. Sci. 218, 42, 1949. — <sup>14</sup> de Takats, G.: Angiology 1, 30, 1950; J. Lab. clin. Med. 36, 817, 1950. — <sup>15</sup> Soulier, J.-P., et A. G. LeBolloch: Rév. Hémat. 5, 148, 1950. — <sup>16</sup> Vernes, L.: Sem. Hôp. Paris 26, 1223, 1950. — <sup>17</sup> Lévy-Solal, E., et al.: Gynec. Obstét. 50, 1, 1951. — <sup>18</sup> Bally, R. P.: Z. klin. Med. 148, 295, 1951. — <sup>19</sup> Marmont, A., e A. Palmieri: La trombophilia. Ed. Min. Med. Torino 1951. — <sup>20</sup> Hartert, H.: Z. exper. Med. 117, 189, 1951. — <sup>21</sup> Sigg, B.: Klin. Wschr. 1952, 205. — <sup>22</sup> Hirschboeck, S. J.: J. Lab. clin. Med. 33, 347, 1948. — <sup>23</sup> Schultze, F. H.: Arch. exp. Path. Pharmak. 207, 173, 1949. — <sup>24</sup> Brambel, L. E., and F. F. Locker: Proc. Soc. Exper. Biol. 53, 218, 1949. — <sup>25</sup> Sachs, J. J.: Amer. J. med. Sci. 220, 674, 1950. — <sup>26</sup> Delanoy, E., und Devambez, J.: in: Koller, Th., und W. R. Merz: Thrombose und Embolie. Benno Schwabe, Basel 1955. — <sup>28</sup> Deutsch, E.: in: Koller, Th., und W. R. Merz: Thrombose und Embolie. Benno Schwabe, Basel 1955. — v. Kaulla, K. N., und W. Henkel: Klin. Wschr. 1953, 515. — <sup>29</sup> Hartert, I.: in: Koller, Th., und W. R. Merz: Thrombose und Embolie. Benno Schwabe, Basel 1955. — <sup>30</sup> D'Alessandro, A. J.: J. Amer. med. Assoc. 147, 1759, 1951. — Griffith, H.: J. Lab. clin. Med. 40, 367, 1952. — McLachlin, J., et al.: Surg. Gynec. Obstet. 94, 297, 1952. — <sup>31</sup> Badin, J., et J. Choukroun: Sem. Hôp. Paris 27, 1234, 1950. — <sup>32</sup> Lévy-Solal, E., et al.: Gynec. Obstét. 50, 1, 1951. — <sup>33</sup> Lévy-Solal, E., et al.: Rév. Practicien 2, 1405, 1952. — <sup>34</sup> Olwein, J. H.: Surg. Gynec. Obstét. 90, 423, 1950. — <sup>35</sup> McClure, R. D., et al.: Ann. Surg. 130, 439, 1949. — <sup>36</sup> Dunn, H. J., et al.: Med. J. Aust. 1949, I, 266. — Grünig, W.: Med. Wschr. 1951, 831. — <sup>37</sup> Greig, G. W.: Brit. med. J. 1949, 2, 845. — Kay, J. H., et al.: Surgery 28, 24, 1950. — Trethewie, E. R.: Brit. J. Surg. 38, 30, 1950. — Voorhees, A. B., and E. J. Pulaski: J. Lab. clin. Med. 34, 1352, 1949. — <sup>38</sup> Learmonth, J.: in: Koller, Th., und W. R. Merz: Thrombose und Embolie. Benno Schwabe, Basel 1955. — <sup>39</sup> Schwenzer, W. A.: in: Koller, Th., und W. R. Merz: Thrombose und Embolie. Benno Schwabe, Basel 1955. — <sup>40</sup> de Takats, G.: Surg. Gynec. Obstet. 77, 31, 1943. — <sup>41</sup> Beaumont, J. L., et J. Lenégre: Rev. Hémat. 7, 228, 1952. — Beaumont, J., et al.: Sem. Hôp. Paris 28, 1917, 1952. — <sup>42</sup> Bay, C., et al.: Presse Méd. 14, 299, 1952. — <sup>43</sup> Runge, H., und H. Hartert: Klin. Mschr. 30, 385, 1952. — <sup>44</sup> Runge, H., und I. Hartert: Klin. Mschr. 3, 32, 1953. — <sup>45</sup> Runge, H., und H. Hartert: in: Koller, Th., und W. R. Merz: Thrombose und Embolie. Benno Schwabe, Basel 1955. — <sup>46</sup> Zacherl, H.: in: Koller, Th., und W. R. Merz: Thrombose und Embolie. Benno Schwabe, Basel 1955. — <sup>47</sup> Maurizio, E., und G. Malagamba: in: Koller, Th., und W. R. Merz: Thrombose und Embolie. Benno Schwabe, Basel 1955. — <sup>48</sup> Sigg, B.: Schweiz. med. Wschr. 82, 248, 1952. — <sup>49</sup> Croizat, P., et al.: Sang. 24, 44, 1952. — <sup>50</sup> Giannico, O.: Policlinico 35, 1271, 1948. — <sup>51</sup> Koller, F.: Schweiz. med. Wschr. 75, 290, 1945; Helv. med. Acta 16, 184, 1949. — <sup>52</sup> Keller, M.: Schweiz. med. Wschr. 84, 810, 1954. — <sup>53</sup> Westergren, A.: Exp. Med. Surg. 75, 668, 1931.

Adresse des Autors:

Dr. F. Obrist, Geismattstr. 66, Luzern (Schweiz).